

前立腺癌検診におけるPSA低値群(PSA 4.0 ng/mL)に対するfree PSA測定の意義 前立腺癌の将来罹患予測ならびに臨床的に重要な癌の診断における有用性の検討-

著者	佐々木 光晴
号	83
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3160号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58008

氏 名	ささき みつはる 佐々木 光晴
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 25 年 9 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	前立腺癌検診における PSA 低値群($PSA \leq 4.0 \text{ ng/mL}$)に対する free PSA 測定の意義 - 前立腺癌の将来罹患予測ならびに臨床的に重要な癌の診断における有用性の検討-
論文審査委員	主査 教授 荒井 陽一 教授 神宮 啓一 教授 新倉 仁

論 文 内 容 要 旨

【目的】

Prostate-specific antigen (PSA) は、前立腺癌の腫瘍マーカーであり、日本においては 4.0 ng/mL を基準値として前立腺癌検診において幅広く利用されている。今回の研究で分析した Free / total prostate-specific antigen ratio (%fPSA) は、PSA 軽度上昇群 ($4.0 - 10.0 \text{ ng/mL}$) においては、これまでは前立腺癌の診断精度を高める目的で使用されてきた。しかし前立腺癌検診において陰性と診断されてきた PSA 低値群 ($\leq 4.0 \text{ ng/mL}$) については、これまで全く調査が行われてこなかった。本研究では、前立腺癌検診における、PSA 低値群での %fPSA 測定の意義について検討した。

【対象と方法】

対象は宮城県対がん協会検診センターと東北大学病院泌尿器科が共同で実施した、2001 年 7 月から 2011 年 6 月までの 10 年間に前立腺癌検診へ参加した 40~79 歳の男性である。参加者は全員、検診時に PSA と free PSA (fPSA) を測定している。PSA、%fPSA の経時的変化をみるため、検診を 2 回以上受診した症例に限定し、初回の前立腺癌検診で陰性 ($PSA < 2.0 \text{ ng/mL}$ あるいは $PSA 2.0 - 4.0 \text{ ng/mL}$ かつ $\%fPSA > 12\%$) と診断された 6,368 例について、%fPSA と前立腺癌

(書式 1 2)

罹患のリスクとの関係を調査した。前立腺生検の基準は、PSA > 4.0 ng/mL、あるいは PSA 2.0 - 4.0 ng/mL かつ %fPSA ≤ 12% とし、前立腺生検は経直腸超音波ガイド下で検体を 12 本採取した。Kaplan-Meier 法を用いて累積前立腺癌罹患率を算出し、累積前立腺癌罹患率と %fPSA の関連を評価した。また Cox の比例ハザードモデルを用いて相対危険度を算出した。

【結果】

対象となった 6,368 例の内、2 回目以降の検診で前立腺癌と診断された症例は 119 例 (1.9%) で、初回検診から前立腺癌発見までの観察期間の中央値は 36 カ月 (範囲 : 7 - 107 か月) であった。累積前立腺癌罹患率は、< 13.3%、13.3 - 17.4%、17.5 - 22.2%、> 22.2% の群において、各々、18.8%、13.8%、5.5%、4.2% で、%fPSA が低値である群ほど累積前立腺癌罹患率が高く、%fPSA が最も低い群 (%fPSA < 13.3%) では、最も高い群 (%fPSA > 22.2%) と比較して 21.2 倍の相対危険度を示した。前立腺癌と診断された症例の病理組織学的診断では Gleason score 3+4=7 以上の前立腺癌の割合が 69.3% を占めた。

【結語】

初回検診時の fPSA 値測定は、%fPSA を算出することにより、将来の前立腺癌罹患のリスクを示し、かつ悪性度の高い前立腺癌を選択的に検出する。これらの新たな情報の提供は、現在よりもより効率的に前立腺癌を診断する可能性を示唆する。

審査結果の要旨

博士論文題目 前立腺癌検診における PSA 低値群($PSA \leq 4.0 \text{ ng/mL}$)に対する free PSA 測定の意義
- 前立腺癌の将来罹患予測ならびに臨床的に重要な癌の診断における有用性の検討 -

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 泌尿器科学 分野

氏名 佐々木 光晴

本研究は、従来の Prostate specific-antigen (PSA) 検査では診断には至らないが、free/total PSA 比 (%fPSA) を用いることで、数年後には高悪性度の前立腺癌の診断に到る症例について早期診断の可能性を示している。初回の前立腺癌検診で PSA と %fPSA を同時に測定することで、将来の前立腺癌リスクを予測し、不必要な生検を回避と効率的な検診計画の可能性を示した点で、これまでの報告にはない新たな視点で分析が行われている。

PSA 検査は、前立腺検診に導入されて以来、スウェーデン・イエテボリの結果や、オーストリアのチロル地方の前向き調査で前立腺癌の死亡率減少に大きく貢献していることが報告されている。しかし一方で、PSA 検査の特異度の低さと臨床的に重要でない癌（治療を行う必要のない患者）の過剰診断が以前から問題となってきた。実際、PSA 軽度上昇群 ($PSA 4.0 \sim 10.0 \text{ ng/mL}$) における前立腺癌検出率は、25～40%であり、60～75%の男性は不必要な前立腺生検を強いられている状況にある。前立腺生検標本の組織学的診断の技術向上により、以前に比べ診断精度は格段に改善をしているが、PSA 検査単独の現行システムでは、「悪性度の高い前立腺癌」と「臨床的に重要でない癌（治療を行う必要のない患者）」を明確に区別することは困難である。加えて、2011 年の米国疾患予防医療行為作業部会や 2013 年米国泌尿器科学会のガイドラインで、前立腺生検を受けた場合の患者の不利益がクローズアップされ、PSA 検診の有効性に否定的な見解が示されており、より個々の患者に則した前立腺癌検診のあり方が模索されている。

本研究で注目した free/total PSA 比 (%fPSA) の測定は、PSA と同時に測定されるため、まずは新たな患者侵襲がないことが重要である。加えて %fPSA の調査は、前向き研究としては国外では稀であり、国内に到っては前例がなく十分な検証が行われていない腫瘍マーカーである。%fPSA はこれまで、①前立腺生検の診断効率を改善し不必要な生検を回避すること。②病理学的組織診断や悪性度と関連すること。③前立腺癌の局所進展と関連と前立腺癌検診の精度を高めることなどの効果が、少ないながらも報告されており、前立腺癌検診の精度を高める可能性を期待されている。本研究で示した %fPSA の将来の前立腺癌リスクを予測することを示した視点は、これまでは明確な基準を設定できなかった未知の部分に対して、前向き研究に基づいた科学的な情報を提供することが期待される。加えて悪性度の高い症例を効率的に選別し、リスクの低い症例については、前立腺生検を回避するだけでなく、前立腺癌検診の間隔を延長するための基準となるデータを提供することも期待される。これらのデータは臨床的に有意義な研究であり、将来更なる拡がり期待できる研究と言える。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。